

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**DARZALEX® 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion, Flacon de 5mL
(100mg/5ml)**
**DARZALEX® 20mg/ml, solution à diluer pour perfusion, Flacon de 20mL
(400mg/20ml)**
DCI : Daratumumab

Sur la base du RCP EU approuvé par l'EMA le :09/02/2023

Soumission Mai 2023

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DARZALEX 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 5 mL contient 100 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab par mL).
Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab par mL).

Le Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ dirigé contre l'antigène CD38, produit dans une lignée cellulaire de mammifère (ovaires de hamsters chinois [CHO]) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon de 5 mL et de 20 mL de DARZALEX contient respectivement 0,4 mmol et 1,6 mmol (9,3 mg et 37,3 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
La solution est incolore à jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DARZALEX est indiqué :

- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

4.2 Posologie et mode d'administration

DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.

Posologie

Une médication pré et post-perfusion doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associées au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », « Prise en charge des réactions liées à la perfusion » et la rubrique 4.4 ci-dessous.

Dose

Posologie habituelle en monothérapie et en association avec le lénalidomide *et la dexaméthasone* (traitement par cycles de 4 semaines) :

La dose recommandée de DARZALEX est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Calendrier d'administration habituel de DARZALEX en monothérapie et en association avec le lénalidomide la dexaméthasone (Rd) (traitement par cycles de 4 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	hebdomadaire (8 doses au total)
Semaines 9 à 24 ^a	toutes les deux semaines (8 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	toutes les quatre semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en semaine 9

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/semaine pour les patients > 75 ans).

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Calendrier d'administration modifié en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines) :

La dose recommandée de DARZALEX est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Calendrier d'administration modifié de DARZALEX en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 9	hebdomadaire (9 doses au total)
Semaines 10 à 24 ^a	toutes les trois semaines (5 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	toutes les quatre semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en semaine 10

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Débits de perfusion

Après dilution, la perfusion de DARZALEX doit être administrée par voie intraveineuse en appliquant le débit de perfusion initial présenté dans le tableau 3 ci-dessous. Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion. Pour faciliter l'administration, la première dose de 16 mg/kg (Semaine 1) peut être répartie en 2 doses administrées sur deux jours consécutifs, c.-à-d. respectivement 8 mg/kg le Jour 1 et 8 mg/kg le Jour 2, voir le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 4 : Débits de perfusion pour l'administration de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volume de dilution	Débit initial (première heure)	Augmentation du débit ^a	Débit maximal
Perfusion de la Semaine 1				
<i>Option 1 (perfusion de la dose totale en 1 fois)</i>				
Semaine 1, Jour 1 (16 mg/kg)	1 000 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
<i>Option 2 (perfusion de la dose totale en 2 fois)</i>				
Semaine 1, Jour 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Semaine 1, Jour 2 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusion de la Semaine 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure
Perfusions suivantes (à partir de la Semaine 3, 16 mg/kg)^c	500 mL	100 mL/heure	50 mL/heure toutes les heures	200 mL/heure

^a Une augmentation progressive du débit de perfusion pourra être envisagée uniquement en l'absence de réactions liées à la perfusion.

^b Un volume de dilution de 500 mL pour la dose de 16 mg/kg pourra être utilisé uniquement si aucune RLP ne s'est produite la semaine précédente. Dans le cas contraire, utiliser un volume de dilution de 1 000 mL.

^c Un débit initial modifié (100 mL/heure) pour les perfusions suivantes (à partir de la Semaine 3) pourra être appliqué uniquement si aucune RLP ne s'est produite au cours des précédentes perfusions. Dans le cas contraire, continuer de suivre les instructions indiquées dans le tableau concernant le débit de perfusion de la Semaine 2.

Prise en charge des réactions liées à la perfusion (RLP)

Une prémédication doit être administrée avant le traitement par DARZALEX afin de réduire le risque de RLP.

En cas de RLP, quels qu'en soient le grade/la sévérité, interrompre immédiatement la perfusion de DARZALEX et prendre en charge les symptômes.

La prise en charge des RLP pourra également nécessiter une diminution du débit de perfusion ou une interruption du traitement par DARZALEX, comme indiqué ci-dessous (voir rubrique 4.4).

- Grade 1-2 (légères à modérées) : après résolution des symptômes, la perfusion doit être reprise à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la RLP est survenue. Si le patient ne présente pas de nouveaux symptômes de RLP, l'augmentation du débit de perfusion peut être reprise en respectant les paliers et intervalles cliniquement appropriés, jusqu'à un débit maximal de 200 mL/heure (tableau 3).
- Grade 3 (sévère) : après résolution des symptômes, la reprise de la perfusion peut être envisagée à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la réaction est survenue. Si le patient ne présente pas de nouveaux symptômes, l'augmentation du débit de perfusion peut être reprise en respectant les paliers et intervalles appropriés (tableau 3). La procédure ci-dessus doit être à nouveau appliquée en cas de réapparition de symptômes de grade 3. Arrêter définitivement le traitement par DARZALEX si une réaction à la perfusion de grade 3 ou plus survient pour la troisième fois.
- Grade 4 (engageant le pronostic vital) : arrêter définitivement le traitement par DARZALEX.

Dose(s) oubliée(s)

Si une dose prévue de DARZALEX a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle sans traitement.

Modifications de la dose

Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Il peut être nécessaire de reporter une administration afin de permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines en cas de toxicité hématologique (voir rubrique 4.4). Pour les informations relatives aux médicaments administrés en association avec DARZALEX, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Traitements concomitants recommandés

Prémédication

Afin de réduire le risque de RLP, une prémédication doit être administrée à tous les patients 1 à 3 heure(s) avant chaque perfusion de DARZALEX, comme suit :

- Corticoïdes (à durée d'action prolongée ou intermédiaire)
Monothérapie :
100 mg de méthylprednisolone ou équivalent, par voie intraveineuse. Après la deuxième perfusion, la dose de corticoïde peut être réduite (60 mg de méthylprednisolone par voie orale ou intraveineuse).
En association :
20 mg de dexaméthasone avant chaque perfusion de DARZALEX (voir rubrique 5.1).
La dexaméthasone doit être administrée par voie intraveineuse avant la première perfusion de DARZALEX ; une administration par voie orale peut être envisagée avant les perfusions suivantes.
- Antipyrétiques (650 à 1 000 mg de paracétamol par voie orale).
- Antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse).

Médication post-perfusion

Afin de réduire le risque de réactions retardées liées à la perfusion, une médication post-perfusion doit être administrée comme suit :

Monothérapie :

Un corticoïde oral (20 mg de méthylprednisolone ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée, selon les pratiques locales) doit être administré le premier et le deuxième jour suivant chaque perfusion (en débutant le lendemain de la perfusion).

En association :

Envisager l'administration d'une faible dose de méthylprednisolone orale (≤ 20 mg) ou équivalent, le lendemain de la perfusion de DARZALEX. Cependant, si un corticoïde spécifique est administré au cours du cycle de traitement (dexaméthasone, par exemple) le lendemain de la perfusion de DARZALEX, une médication post-perfusion supplémentaire peut ne pas être nécessaire (voir rubrique 5.1).

Par ailleurs, en cas d'antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'administration de traitements post-perfusion incluant des bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, ainsi que des corticoïdes inhalés devra être envisagée. Après les quatre premières perfusions, si le patient n'a présenté aucune RLP majeure, ces traitements post-perfusion inhalés pourront être interrompus à la discrétion du médecin.

Prophylaxie de la réactivation du virus du zona

Une prophylaxie anti-virale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus du zona.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

D'après les analyses PK de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DARZALEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

DARZALEX doit être utilisé par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

DARZALEX peut causer des RLP graves, y compris des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent engager le pronostic vital et des issues fatales ont été rapportées.

Tous les patients doivent être surveillés tout au long de la perfusion pour détecter une RLP. En cas de RLP, de quelque grade que ce soit, continuer de surveiller le patient après la perfusion jusqu'à la résolution des symptômes.

Dans les études cliniques, des RLP ont été rapportées chez environ la moitié des patients traités par DARZALEX.

La majorité des RLP est survenue lors de la première perfusion, et elles étaient de grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.8). 4 % des patients ont eu une RLP qui s'est répétée à plus d'une perfusion. Des réactions sévères se sont produites, dont des bronchospasmes, des hypoxies, des dyspnées, des hypertensions, des œdèmes laryngés des œdèmes pulmonaires et des effets indésirables oculaires (y compris épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé). Les symptômes prédominants comprenaient une congestion nasale, une toux, une irritation de la gorge, des frissons, des vomissements et des nausées. Les symptômes moins fréquents étaient une respiration sifflante, une

rhinite allergique, une pyrexie, une gêne thoracique, un prurit et une hypotension et une vision trouble (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes avant le traitement par DARZALEX afin de réduire le risque de RLP. En cas de RLP, quelle qu'en soit la sévérité, la perfusion de DARZALEX doit être interrompue et une prise en charge médicale/un traitement symptomatique des RLP doivent être instaurés selon les besoins. Chez les patients présentant une RLP de grade 1, 2 ou 3, le débit de perfusion doit être réduit lors de la reprise de la perfusion. En cas de réaction anaphylactique ou de réaction à la perfusion engageant le pronostic vital (grade 4), une réanimation appropriée doit être immédiatement mise en oeuvre. Le traitement par DARZALEX doit être immédiatement et définitivement interrompu (voir rubrique 4.2 et 4.3).

Afin de réduire le risque de RLP retardées, des corticoïdes oraux doivent être administrés à tous les patients après les perfusions de DARZALEX. Par ailleurs, l'administration de traitements post-perfusion (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, par exemple) devra être envisagée chez les patients présentant des antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive pour la prise en charge des complications respiratoires, le cas échéant. Si des symptômes oculaires apparaissent, interrompre la perfusion de DARZALEX et demander une évaluation ophtalmologique immédiate avant de reprendre DARZALEX (voir rubrique 4.2).

Neutropénie/thrombopénie

DARZALEX peut amplifier la neutropénie et la thrombopénie induites par les traitements associés (voir rubrique 4.8).

La numération de la formule sanguine doit être surveillée régulièrement au cours du traitement, selon les informations des Résumés des Caractéristiques du Produit relatives aux traitements associés. Chez les patients présentant une neutropénie, les signes d'infection doivent être surveillés. Il peut être nécessaire de reporter l'administration de DARZALEX pour permettre une récupération des valeurs de numérations sanguines. Il n'est pas recommandé de réduire les doses de DARZALEX. Envisager une prise en charge symptomatique par transfusions ou facteurs de croissance.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 présents à de faibles taux sur les globules rouges, ce qui peut aboutir à un résultat positif au test de Coombs indirect. Le résultat positif au test de Coombs indirect induit par daratumumab peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de daratumumab. Il a été démontré que la liaison du daratumumab aux globules rouges peut masquer la détection des anticorps irréguliers présents dans le sérum du patient. La détermination du groupe ABO et du rhésus du patient n'est pas affectée.

Le groupe sanguin doit être défini et une recherche d'anticorps irréguliers doit être réalisée chez les patients avant l'instauration du traitement par daratumumab. Le phénotypage peut être envisagé avant l'instauration du traitement par daratumumab conformément à la pratique locale. Le génotypage des globules rouges n'est pas impacté par daratumumab et peut être réalisé à tout moment.

En cas de transfusion planifiée, le centre de transfusion sanguine doit être informé de cette interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (voir rubrique 4.5). En cas de transfusion urgente, des concentrés de globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve directe de compatibilité, peuvent être administrés, conformément aux pratiques locales des établissements de transfusion sanguine.

Interférence avec l'évaluation de la réponse complète

Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG kappa pouvant être détecté à la fois sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour le contrôle clinique de la protéine M endogène (voir rubrique 4.5). Cette interférence peut impacter l'évaluation de la réponse complète et de la progression de la maladie chez certains patients ayant un myélome à IgG kappa.

Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B dont certains d'issue fatale ont été rapportés chez les patients traités par Darzalex. Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Darzalex.

Pour les patients ayant une sérologie positive confirmée au VHB, une surveillance clinique et biologique des signes de réactivation du VHB doit être réalisée pendant le traitement et dans les 6 mois suivant la fin du traitement par Darzalex. Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations médicales en vigueur. Une consultation par un médecin spécialisé en hépatologie doit être envisagée lorsque cela est cliniquement indiqué.

Chez les patients qui développent une réactivation du VHB sous Darzalex, le traitement par Darzalex doit être suspendu et un traitement approprié doit être instauré. La reprise du traitement par Darzalex chez les patients dont la réactivation du VHB est correctement contrôlée doit être discutée avec les médecins spécialisés dans la prise en charge du VHB.

Excipients

Chaque flacon de 5 mL et de 20 mL de DARZALEX contient respectivement 0,4 mmol et 1,6 mmol (9,3 mg et 37,3 mg) de sodium. Cela correspond respectivement à 0,46 % et 1,86 % de l'apport quotidien maximum recommandé par l'OMS, à savoir 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Daratumumab étant un anticorps monoclonal de type IgG1κ, il est peu probable que l'excrétion rénale et le métabolisme induit par les enzymes hépatiques représentent les voies d'élimination majoritaires du daratumumab intact. Ainsi, il n'est pas attendu qu'une variation des enzymes métabolisant les médicaments affecte l'élimination du daratumumab. En raison de l'affinité élevée à un épitope unique sur le CD38, il n'est pas attendu que daratumumab altère les enzymes métabolisant les médicaments.

Les évaluations pharmacocinétiques cliniques du pomalidomide, du thalidomide et du bortézomib n'ont révélé aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente entre DARZALEX et ces médicaments utilisés en association.

Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)

Daratumumab se lie aux CD38 sur les globules rouges et interfère avec les examens de compatibilité, incluant la recherche des anticorps et l'épreuve de compatibilité directe (voir rubrique 4.4). Les méthodes permettant d'atténuer l'interférence du daratumumab incluent le traitement des panels de globules rouges par du dithiothréitol (DTT) afin d'empêcher la liaison du daratumumab aux globules rouges, ou toute autre méthode validée localement. Le système Kell étant également sensible au traitement par le DTT, des concentrés de globules rouges Kell négatifs doivent être utilisés après avoir exclu la présence d'alloanticorps ou les avoir identifiés en utilisant un panel de globules rouges traité par le DTT. Alternativement, le phénotypage ou le génotypage peut être également envisagé (voir rubrique 4.4).

Interférence avec l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation

Daratumumab peut être détecté sur l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et l'immunofixation (IFE) utilisées pour contrôler l'immunoglobuline monoclonale du myélome (protéine M). Cela peut conduire à des résultats faussement positifs de l'EPS et de l'IFE chez les patients ayant un myélome de type IgG kappa, impactant l'évaluation initiale des réponses complètes selon les critères de l'« International Myeloma Working Group » (IMWG). Chez les patients ayant une très bonne réponse partielle persistante, lorsqu'une interférence avec daratumumab est suspectée, considérer le recours à une méthode validée de dosage d'IFE spécifique au daratumumab pour distinguer ce dernier de toute

protéine M endogène présente dans le sérum du patient afin de faciliter la détermination d'une réponse complète

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par daratumumab.

Grossesse

Il n'existe pas ou une quantité limitée de données sur l'utilisation du daratumumab chez les femmes enceintes. Les études menées sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité reproductive (voir section 5.3). DARZALEX n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'a pas été établi si le daratumumab est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveaux-nés /nourrissons ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter / s'abstenir du traitement par DARZALEX. en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible pour déterminer les effets potentiels du daratumumab sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DARZALEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, une fatigue a été rapportée chez des patients recevant daratumumab et ceci doit être pris en compte en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Note : En Tunisie, Darzalex est uniquement indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ; et en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents quelque soit le grade (≥ 20 % des patients) ont été les RLP, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, l'asthénie, la neuropathie sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été le sepsis, la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée et la fibrillation auriculaire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 6 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant DARZALEX. Les données reflètent l'exposition à DARZALEX (16 mg/kg) chez 2066 patients atteints d'un myélome multiple dont 1910 patients ayant reçu DARZALEX en association avec des traitements standards et 156 patients ayant reçu DARZALEX en monothérapie. Les effets indésirables après commercialisation sont également inclus.

Dans l'étude MMY3006, le nombre de cellules CD34+ collectées était numériquement plus faible dans le bras D-VTd que dans le bras VTd (médiane : D-VTd : $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$). Parmi les patients ayant terminé la mobilisation, davantage de patients dans le groupe D-VTd avaient reçu le plerixafor que de patients dans le bras VTd (D-VTd : 21,7 % ; VTd : 7,9 %). Les taux de prise de greffe et de reconstitution hématopoïétique étaient similaires chez les patients ayant reçu une greffe des bras D-VTd et VTd (D-VTd : 99,8 % ; VTd : 99,6 % ; tels que mesurés par le rétablissement des neutrophiles $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, des leucocytes $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ et des plaquettes $> 50 \times 10^9/\text{l}$ sans transfusion).

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple traités par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence	Fréquence (%)	
			Tout grade	Grade 3-4
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	41	3
	Bronchite ^a		17	2
	Pneumonie ^a		16	10
	Infection des voies urinaires	Fréquent	8	1
	Grippe		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Infection à Cytomégalo­virus ^a		1	<1*
	Covid-19 ^d		7	4
Réactivation du virus de l'hépatite B ^b	Peu fréquent	-	-	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a	Très fréquent	44	39
	Thrombopénie ^a		31	19
	Anémie ^a		27	12
	Lymphopénie ^a		14	11
	Leucopénie ^a		12	6
Affections du système immunitaire	Hypogammaglobulinémie ^a	Fréquent	3	<1*
	Réaction anaphylactique ^b	Rare	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent	12	1
	Hyperglycémie	Fréquent	7	3
	Hypocalcémie		6	1
	Déshydratation		3	1*
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique	Très fréquent	32	3
	Céphalées		12	<1*
	Paresthésie		11	<1*
	Syncope	Fréquent	2	2*
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent	4	1
Affections vasculaires	Hypertension ^a	Très fréquent	10	5
Affections respiratoires,	Toux ^a	Très	25	<1*

thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^a	fréquent	21	3
	Œdème pulmonaire ^a	Fréquent	1	< 1
Affections gastro-intestinales	Constipation	Très fréquent	33	1
	Diarrhée		32	4
	Nausées		26	2*
	Vomissements		16	1*
	Pancréatite ^a	Fréquent	1	1
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Très fréquent	18	2
	Spasmes musculaires	fréquent	14	<1*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	26	4
	Œdème périphérique ^a		26	1
	Fièvre		23	2
	Asthénie		21	2
	Frissons	Fréquent	9	<1*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion ^c	Très fréquent	40	4

* Aucun cas de grade 4

^a Signale un regroupement de termes

^b Effet indésirable après commercialisation

^c La désignation « Réaction liée à la perfusion » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la perfusion ; voir ci-dessous.

^d L'incidence est basée sur un sous-ensemble de patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude le ou après le 1^{er} février 2020 (début de la pandémie de COVID-19) des études MMY3003, MMY3006, MMY3008 et MMY3013.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Au cours des études cliniques (en monothérapie et en association ; N = 2 066), la fréquence des RLP, tous grades confondus, a été de 37 % lors de la première (16 mg/kg, semaine 1) perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la perfusion de la semaine 2 et cumulativement de 6 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une RLP de grade 3/4 lors de la perfusion de la semaine 2 ou des suivantes.

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,5 heure (intervalle : 0 à 72,8 heures). La fréquence des modifications de perfusion dues à des réactions a été de 36 %. La durée médiane des perfusions de 16 mg/kg, lors de la perfusion de la semaine 1, de la perfusion de la semaine 2 et des suivantes, a été respectivement de 7, 4 et 3 heures environ.

Les RLP sévères incluait bronchospasmes, dyspnées, œdèmes laryngés, œdèmes pulmonaires, effets indésirables oculaires (y compris épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé), hypoxies et hypertensions. Les autres RLP incluait des congestions nasales, toux, frissons, irritations de la gorge, vision trouble, vomissements et nausées (voir rubrique 4.4).

Lors de la reprise du traitement par DARZALEX après que l'administration ait été interrompue dans le cadre de l'autogreffe de cellules souches (étude MMY3006) pendant une durée médiane de 3,75 mois (intervalle : 2,4 mois ; 6,9 mois), l'incidence des RLP était de 11 % lors de la première perfusion suivant cette autogreffe de cellules souches. Le débit de perfusion/volume de dilution utilisé lors de la reprise du traitement était celui utilisé pour la dernière perfusion de DARZALEX avant l'interruption à des fins d'autogreffe de cellules souches. Les RLP apparues lors de la reprise du traitement par DARZALEX suivant l'autogreffe de cellules souches étaient cohérentes en termes de symptômes et de gravité (de grade 3/4 : < 1 %) avec celles rapportées à la semaine 2 ou lors des perfusions suivantes dans les études antérieures.

Dans le cadre de l'étude MMY1001, les patients recevant un traitement par association à base de daratumumab (n = 97) ont reçu la première dose de 16 mg/kg de daratumumab à la semaine 1, répartie sur deux jours, c.-à-d. respectivement 8 mg/kg le jour 1 et 8 mg/kg le jour 2. L'incidence des RLP, tous grades confondus, était de 42 %, avec 36 % de patients développant des RLP le jour 1 de la

semaine 1, 4 % le jour 2 de la semaine 1, et 8 % avec les perfusions suivantes. Le délai médian de survenue d'une réaction était de 1,8 heure (intervalle : 0,1 à 5,4 heures). L'incidence des interruptions de perfusion pour cause de réactions était de 30 %. Les durées médianes des perfusions étaient de 4,2 h pour le jour 1 de la semaine 1, de 4,2 h pour le jour 2 de la semaine 1 et de 3,4 heures pour les perfusions suivantes.

Infections

Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées comme suit :

études menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 28 %, Rd : 23 % ; DPd : 28 %.

études menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 23 %, VMP : 15 %, DRd : 32 %, Rd : 23 % ; D-VTd : 22 %, VTd : 20 %.

La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) la plus fréquemment rapportée dans les différentes études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, les interruptions de traitement dues à des infections sont survenues chez 1 à 4 % des patients. Les infections ayant conduit au décès étaient principalement dues à des pneumonies et des sepsis.

Chez les patients recevant DARZALEX en association, les infections ayant conduit au décès (grade 5) ont été rapportées comme suit :

Etudes menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 1 %, Vd : 2 % ; DRd : 2 %, Rd : 1 % ; DPd : 2 %.

Etudes menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 1 %, VMP : 1 %, DRd : 2 %, Rd : 2 % ; D-VTd : 0 %, VTd : 0 %.

Abréviations : D = daratumumab ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; Pd = pomalidomide-dexaméthasone ; VMP = bortézomib-melphalan-prednisone ; VTd = bortézomib-thalidomide-dexaméthasone.

Hémolyse

Il existe un risque théorique d'hémolyse. Une surveillance continue de ce signal de sécurité sera effectuée dans les études cliniques et avec les données de sécurité post-commercialisation.

Autres populations particulières

Dans l'étude de phase III MMY3007, qui comparait le traitement D-VMP au traitement VMP chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, l'analyse de sécurité du sous-groupe de patients avec un score de performance ECOG de 2 (D-VMP : n=89, VMP : n=84) était cohérente avec l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés

Parmi les 2 459 patients ayant reçu DARZALEX à la dose recommandée, 38 % avait entre 65 et 75 ans, et 15 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence au niveau de l'efficacité n'a été observée en lien avec l'âge. L'incidence des effets indésirables graves était plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes. Parmi les patients atteints d'un myélome en rechute/réfractaire (n=1213), l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment chez les patients âgés (≥ 65 ans) étaient la pneumonie et le sepsis. Parmi les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (n=710), l'effet indésirable grave majoritaire qui apparaissait le plus fréquemment chez les patients (≥ 75 ans) était la pneumonie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration –**

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Aucun cas de surdosage n'est survenu dans les études cliniques. Des doses allant jusqu'à 24 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans une étude clinique.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour un surdosage de daratumumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, et anticorps-médicaments conjugués, inhibiteurs de CD38 (Clusters de Différentiation 38) Code ATC : L01FC01.

Mécanisme d'action

Daratumumab est un anticorps monoclonal (AcM) humain de type IgG1 κ qui se lie à la protéine CD38 exprimée en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple et, en quantité variable, à la surface d'autres types de cellules et de tissus. La protéine CD38 a de multiples fonctions, telles que l'adhésion médiée par des récepteurs, la signalisation et l'activité enzymatique.

Il a été montré que le daratumumab est un puissant inhibiteur de la croissance *in vivo* des cellules tumorales exprimant le CD38. D'après les études *in vitro*, le daratumumab pourrait utiliser de multiples fonctions effectrices conduisant à la mort de la cellule tumorale par médiation immunitaire. Ces études suggèrent que le daratumumab peut induire la lyse des cellules tumorales par le biais d'une cytotoxicité dépendante du complément, d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et d'une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps au sein des tumeurs malignes exprimant le CD38. Un sous-ensemble de cellules myéloïdes suppressives (CD38+MDSC), de lymphocytes T régulateurs (CD38+T_{regs}) et de lymphocytes B régulateurs (CD38+B_{regs}) est réduit par la lyse cellulaire induite par daratumumab. Les lymphocytes T (CD3+, CD4+ et CD8+) sont également connus pour exprimer le CD38, en fonction de leur stade de développement et de leur niveau d'activation. Des augmentations significatives de la numération absolue des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et du pourcentage de lymphocytes ont été observées avec le traitement par le daratumumab dans le sang périphérique total et la moelle osseuse. De plus, le séquençage ADN des récepteurs des lymphocytes T a confirmé que la clonalité des lymphocytes T augmentait avec le traitement par le daratumumab, indiquant des effets immunomodulateurs qui pourraient contribuer à la réponse clinique.

Daratumumab induit l'apoptose *in vitro* par le mécanisme de « cross-linking » médié par le fragment Fc. De plus, daratumumab module l'activité enzymatique du CD38, en inhibant l'activité enzymatique de la cyclase et en stimulant l'activité de l'hydrolase. La pertinence de ces effets observés *in vitro* dans la pratique clinique et leurs implications vis-à-vis de la croissance tumorale ne sont pas clairement connus.

Effets pharmacodynamiques

Numération des cellules NK (Natural Killer) et des lymphocytes T

Les cellules NK sont connues pour exprimer des taux élevés de CD38 et sont sensibles à la lyse cellulaire induite par daratumumab. Des diminutions de la numération absolue et du pourcentage des cellules NK totales (CD16+ CD56+) et des cellules NK activées (CD16+ CD56^{dim}) dans le sang périphérique total et la moelle osseuse ont été observées lors du traitement par daratumumab. Cependant, aucune association n'a été mise en évidence entre les taux initiaux de cellules NK et la réponse clinique.

Immunogénicité

Chez les patients traités par le daratumumab sous forme intraveineuse dans les essais cliniques, moins de 1% des patients ont développé des anticorps anti-daratumumab apparus sous traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

Monothérapie

L'efficacité et la sécurité cliniques de DARZALEX utilisé en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire dont le traitement antérieur incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ont été démontrées dans deux études en ouvert.

Dans l'étude MMY2002, 106 patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de DARZALEX jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 63,5 ans (intervalle : 31 à 84 ans) ; 11 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus ; 49 % étaient de sexe masculin et 79 % étaient caucasiens. Les patients avaient reçu un nombre médian de 5 lignes de traitement antérieures. Au total, 80 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (99 %), le lénalidomide (99 %), le pomalidomide (63 %) et le carfilzomib (50 %). À l'inclusion, 97 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 95 % étaient réfractaires à la fois à un inhibiteur du protéasome (IP) et à un agent immunomodulateur (IMiD) ; 77 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 63 % étaient réfractaires au pomalidomide et 48 % étaient réfractaires au carfilzomib.

Les données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire programmée, basée sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant, sont présentées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Données d'efficacité de l'étude MMY2002 évaluées par le comité d'examen indépendant

Critère d'efficacité	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Taux de réponse globale ¹ (ORR : RCs + RC + TBRP + RP) [n (%)] IC à 95 % (%)	31 (29,2) (20,8 à 38,9)
Réponse complète stringente (RCs) [n (%)]	3 (2,8)
Réponse complète (RC) [n]	0
Très bonne réponse partielle (TBRP) [n (%)]	10 (9,4)
Réponse partielle (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Taux de bénéfice clinique (ORR + RM) [n (%)]	36 (34,0)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)]	7,4 (5,5 à NE)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)]	1 (0,9 à 5,6)

¹ Critère principal d'évaluation de l'efficacité (critères de l'International Myeloma Working Group)
IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; RM = réponse mineure

Le taux de réponse globale (ORR) de l'étude MMY2002 était similaire quel que soit le type de traitement antérieur reçu contre le myélome.

Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 14,7 mois, la survie globale (OS) médiane était de 17,5 mois (IC à 95 % : 13,7 – non évaluable).

Dans l'étude GEN501, 42 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu 16 mg/kg de DARZALEX jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 44 à 76 ans) ; 64 % étaient de sexe masculin et 76 % étaient caucasiens. Les patients de l'étude avaient reçu un nombre médian de 4 lignes de traitement antérieures. 74 % des patients avaient reçu précédemment une autogreffe de cellules souches. Les traitements antérieurs incluaient le bortézomib (100 %), le lénalidomide (95 %), le pomalidomide (36 %) et le carfilzomib (19 %). À l'inclusion, 76 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue ; 64 % étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD ; 60 % étaient réfractaires aux agents alkylants ; 36 % étaient réfractaires au pomalidomide et 17 % étaient réfractaires au carfilzomib.

L'analyse intermédiaire programmée a montré que le traitement par daratumumab à la dose de 16 mg/kg a conduit à une ORR de 36 %, avec 5 % de RC et 5 % de TBRP. Le délai médian de réponse a été de 1 mois (intervalle : 0,5 à 3,2). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 5,6 mois – non évaluable).

Lors de l'actualisation des données de survie après une durée médiane de suivi de 15,2 mois, la survie globale médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 19,9 mois – non évaluable), 74 % des sujets étant toujours en vie.

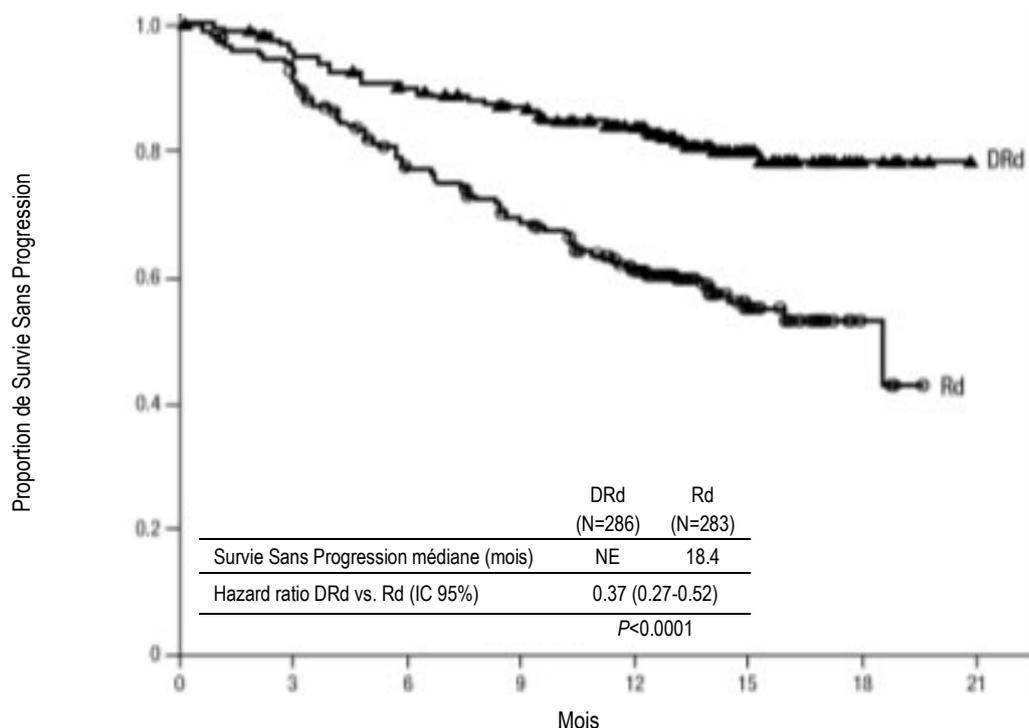
Traitement en association avec le lénalidomide

L'étude MMY3003, un essai de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg associé au lénalidomide et à la dexaméthasone à faible dose (DRd) en comparaison au traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone à faible dose (Rd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le lénalidomide (à 25 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à J21 au cours des cycles répétés de 28 jours [4 semaines]) a été administré en association avec une faible dose de dexaméthasone de 40 mg/semaine (ou une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans ou présentant un indice de masse corporelle [IMC] < 18,5). Le jour de la perfusion de DARZALEX, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés en prémédication et le reste de la dose a été administré le lendemain de la perfusion. Dans les deux groupes, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 569 patients ont été randomisés, dont 286 dans le groupe DRd et 283 dans le groupe Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : 34 à 89 ans) et 11 % étaient âgés de ≥ 75 ans. La majorité des patients (86 %) avaient reçu précédemment un IP ; 55 % des patients avaient reçu précédemment un IMiD, dont 18 % ayant reçu précédemment du lénalidomide, et 44 % des patients avaient reçu précédemment à la fois un IP et un IMiD. À l'inclusion, 27 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 18 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IP uniquement et 21 % étaient réfractaires au bortézomib. Les patients réfractaires au lénalidomide n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'étude MMY3003 a démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP) dans le groupe DRd en comparaison au groupe Rd ; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DRd et a été de 18,4 mois dans le groupe Rd (hazard ratio [HR] = 0,37 ; IC à 95 % : 0,27 - 0,52 ; $p < 0,0001$), représentant 63% de diminution du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DRd (voir la figure 1).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3003



Sujets à risques

Rd	283	249	206	179	139	36	5	0
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0

Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003 sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3003

Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Réponse complète stringente (RCs)	51 (18,1)	20 (7,2)
Réponse complète (RC)	70 (24,9)	33 (12,0)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	92 (32,7)	69 (25,0)
Réponse partielle (RP)	48 (17,1)	89 (32,2)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (IC à 95 %)]	1,0 (1,0 à 1,1)	1,3 (1,1 à 1,9)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)]	NE (NE à NE)	17,4 (17,4 à NE)
Taux de sujets sans MRM (IC à 95 %) ^b (%)	29,0 (23,8 à 34,7)	7,8 (4,9 à 11,5)
Odds ratio avec IC à 95 % ^c	4,85 (2,93 à 8,03)	
Valeur de p ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRM = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

^a Valeur de p issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10^{-4}

^c Une estimation basée sur le χ^2 est utilisée pour l'Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

^d La valeur de p est issue d'un test du χ^2 avec rapport de vraisemblance.

La survie globale médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Avec un suivi médian de 13,5 mois, le hazard ratio correspondant à la survie globale a été de 0,64 (IC à 95 % : 0,40 à 1,01 ; p = 0,0534).

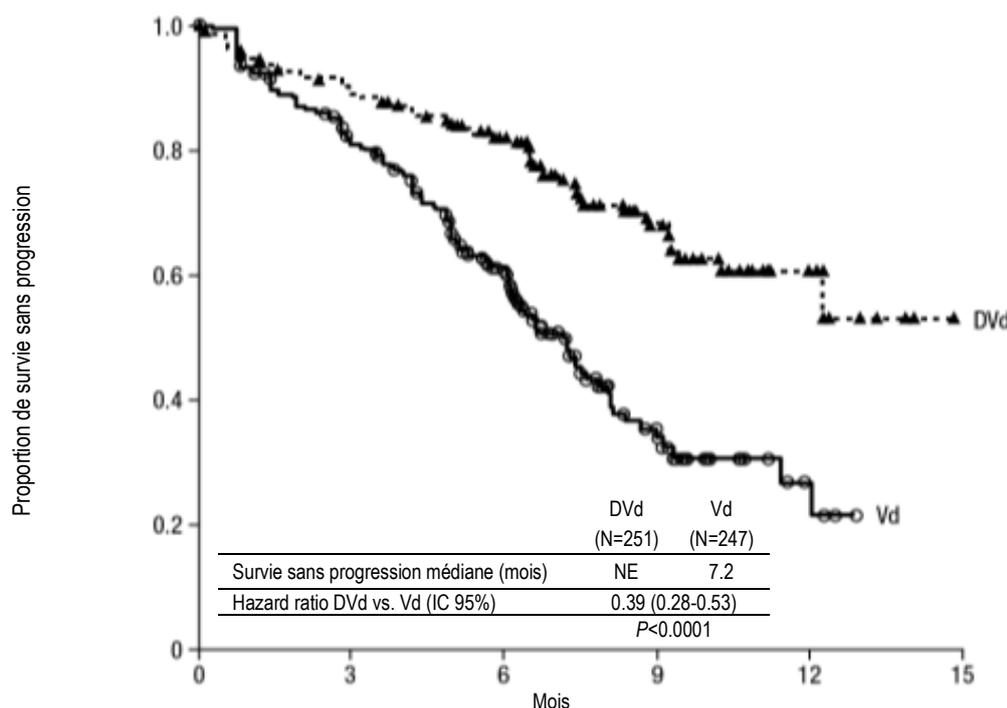
Traitement en association avec le bortézomib

L'étude MMY3004, un essai de phase III en ouvert, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, a évalué le traitement par DARZALEX à la dose de 16 mg/kg associé au bortézomib et à la dexaméthasone (DVd) en comparaison au traitement par le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure. Le bortézomib a été administré par injection SC ou perfusion IV à la dose de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant les deux premières semaines (J1, 4, 8 et 11) des cycles de traitement répétés de 21 jours (3 semaines), pour un total de 8 cycles. La dexaméthasone a été administrée par voie orale à la dose de 20 mg à J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 de chacun des 8 cycles de traitement par le bortézomib (80 mg/semaine sur deux des trois semaines du cycle de traitement par le bortézomib) ou à une dose réduite à 20 mg/semaine chez les patients âgés de > 75 ans et ceux présentant un IMC < 18,5, un diabète mal contrôlé ou des antécédents d'intolérance aux corticoïdes. Le jour de la perfusion de DARZALEX, 20 mg de dexaméthasone ont été administrés à titre de prémédication. Le traitement par DARZALEX a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 498 patients ont été randomisés, dont 251 dans le groupe DVd et 247 dans le groupe Vd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 30 à 88 ans) et 12 % étaient âgés de ≥ 75 ans. Au total, 69 % des patients avaient reçu précédemment un IP (66 % avaient reçu du bortézomib) et 76 % des patients avaient reçu un IMiD (42 % avaient reçu du lénalidomide). À l'inclusion, 32 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 33 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IMiD uniquement et 28 % étaient réfractaires au lénalidomide. Les patients réfractaires au bortézomib n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'étude MMY3004 a démontré une amélioration de la survie sans progression dans le groupe DVd en comparaison au groupe Vd; la SSP médiane n'a pas été atteinte dans le groupe DVd et a été de 7,2 mois dans le groupe Vd (hazard ratio [HR] = 0,39 ; IC à 95 % : 0,28 - 0,53 ; p < 0,0001), représentant 61% de diminution du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par DVd (voir la figure 2).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude MMY3004



Sujets à risque

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Les autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004 sont présentées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004

Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Réponse complète stringente (RCs)	11 (4,6)	5 (2,1)
Réponse complète (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	96 (40,0)	47 (20,1)
Réponse partielle (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)]	0,9 (0,8 à 1,4)	1,6 (1,5 à 2,1)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)]	NE (11,5 à NE)	7,9 (6,7 à 11,3)
Taux de sujets sans MRM (IC à 95 %) ^b	13,5 % (9,6 % à 18,4 %)	2,8 % (1,1 % à 5,8 %)
Odds ratio avec IC à 95 % ^c	5,37 (2,33 à 12,37)	
Valeur de p ^d	0,000006	

DVd = daratumumab-bortézomib-dexaméthasone ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; MRM = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

^a Valeur de p issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10^{-4}

^c Une estimation basée sur le χ^2 est utilisée pour le Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DVd.

^d La valeur de p est issue d'un test du χ^2 avec rapport de vraisemblance.

La survie globale médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Avec un suivi médian de 7,4 mois (IC à 95 % : 0,0 à 14,9), le hazard ratio correspondant à la survie globale a été de 0,77 (IC à 95 % : 0,47 à 1,26 ; p = 0,2975).

Électrophysiologie cardiaque

Daratumumab, étant une grande protéine, a une faible probabilité d'interagir directement avec les canaux ioniques. L'effet du daratumumab sur l'intervalle QTc a été évalué après la perfusion de daratumumab (4 à 24 mg/kg) dans une étude en ouvert (GEN501) conduite chez 83 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire. Les analyses des modèles PK/PD linéaires mixtes n'ont indiqué aucune augmentation majeure dans l'intervalle QTcF moyen (c.-à-d. supérieure à 20 ms) à la C_{max} de daratumumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec DARZALEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour l'indication du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) du daratumumab après administration par voie intraveineuse en monothérapie ont été évaluées chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, à des doses allant de 0,1 mg/kg à 24 mg/kg. Un modèle PK de population du daratumumab a été développé pour décrire les caractéristiques PK du daratumumab et pour évaluer l'influence de covariables sur l'élimination du daratumumab chez les patients atteints de myélome multiple.

L'analyse PK de population a inclus 223 patients ayant reçu DARZALEX en monothérapie au cours de deux essais cliniques (150 sujets ont reçu la dose de 16 mg/kg).

Dans les cohortes traitées par 1 à 24 mg/kg, le pic de concentration sérique (C_{max}) après la première dose a augmenté dans une proportion proche de la dose et le volume de distribution était cohérent avec la distribution initiale dans le compartiment plasmatique. Après la dernière perfusion hebdomadaire, la C_{max} a augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose, ce qui est cohérent avec une élimination du médicament médiée par la cible. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose et la clairance (Cl) a diminué avec l'augmentation de la dose. Ces observations suggèrent que le récepteur CD38 peut être saturé à des doses élevées, après quoi l'impact sur la clairance médiée par la cible est minimisé et la clairance du daratumumab est proche de la clairance linéaire de l'IgG1 endogène. La clairance a également diminué après l'administration de doses multiples, ce qui peut être dû à la diminution de la masse tumorale.

La demi-vie terminale croît avec l'augmentation et la répétition des administrations. Après la première dose de 16 mg/kg, la moyenne (écart-type [σ]) de la demi-vie terminale estimée du daratumumab a été de 9 (4,3) jours. La demi-vie terminale estimée du daratumumab a augmenté après la dernière dose de 16 mg/kg, mais les données sont insuffisantes pour une estimation fiable. D'après l'analyse PK de population, la demi-vie moyenne (σ) associée à une élimination linéaire non spécifique a été approximativement de 18 (9) jours ; il s'agit là de la demi-vie terminale qui peut être attendue après saturation complète de la clairance médiée par la cible et après répétition des administrations du daratumumab.

Après la fin de la période d'administration hebdomadaire selon le calendrier recommandé en monothérapie à la dose de 16 mg/kg, la valeur moyenne (σ) de la C_{max} sérique a été de 915 (410,3) microgrammes/mL, soit une valeur environ 2,9 fois plus élevée qu'après la première perfusion. Après la fin de la période d'administration hebdomadaire, la concentration sérique moyenne (σ) pré-administration (résiduelle) a été de 573 (331,5) microgrammes/mL.

D'après l'analyse PK de population du daratumumab en monothérapie, l'état d'équilibre du daratumumab est atteint au bout de 5 mois environ pendant la période d'administration toutes les 4 semaines (autour de la 21^e perfusion) et le ratio moyen (σ) entre la C_{max} à l'état d'équilibre et la C_{max} après la première dose a été de 1,6 (0,5). Le volume de distribution moyen (σ) dans le compartiment central est de 56,98 (18,07) mL/kg.

Un autre analyse PK de population a été réalisée chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu le daratumumab dans le cadre de diverses associations au cours de quatre essais cliniques (694 patients dont 684 ont reçu daratumumab à 16 mg/kg). Les courbes de concentration du daratumumab en fonction du temps ont été similaires après les traitements en monothérapie et en association. La valeur moyenne (σ) de la demi-vie terminale estimée associée à la clairance linéaire en association a été d'environ 23 (12) jours.

D'après l'analyse PK de population, la masse corporelle a été identifiée comme une covariable statistiquement significative vis-à-vis de la clairance de daratumumab. Par conséquent, l'ajustement de la posologie selon la masse corporelle est une stratégie posologique appropriée pour les patients atteints de myélome multiple.

Populations particulières

Âge et sexe

D'après l'analyse PK de population réalisée chez les patients traités par daratumumab en monothérapie, l'âge (intervalle : 31 à 84 ans) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la PK du daratumumab et l'exposition au daratumumab a été similaire chez les patients jeunes (< 65 ans, n = 127) et les patients âgés (≥ 65 ans, n = 96 ; ≥ 75 ans, n = 18 ; ≥ 85 ans, n = 0).

Comme dans le cas de la monothérapie, aucune influence cliniquement significative de l'âge sur l'exposition au daratumumab n'a été observée lors des analyses PK de population réalisées chez les patients traités en association. La différence d'exposition n'a pas dépassé 6 % entre les patients jeunes

(< 65 ans, n = 352 ; ou < 75 ans, n = 630) et les patients plus âgés (\geq 65 ans, n = 342 ; ou \geq 75 ans, n = 64).

D'après les deux analyses PK de population, le sexe n'a pas modifié l'exposition au daratumumab de façon cliniquement pertinente.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une analyse PK de population a été effectuée à partir des données préexistantes sur la fonction rénale de patients traités par daratumumab en monothérapie. Cette analyse incluait 71 patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 90 mL/min), 78 patients avec une insuffisance rénale légère (ClCr < 90 et \geq 60 mL/min), 68 patients avec une insuffisance rénale modérée (ClCr < 60 et \geq 30 mL/min) et 6 patients avec une insuffisance rénale sévère ou atteints d'une insuffisance rénale au stadeterminale (ClCr < 30 mL/min). Aucune différence clinique importante concernant l'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients ayant une insuffisance rénale et ceux ayant une fonction rénale normale. Les autres analyses PK de population réalisées chez les patients traités en association n'ont pas non plus montré de différence cliniquement notable en termes d'exposition au daratumumab entre les patients atteints d'insuffisance rénale (légère, n = 264 ; modérée, n = 166 ; sévère, n = 12) et ceux ayant une fonction rénale normale (n = 251).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec daratumumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il est peu probable que des altérations de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination du daratumumab du fait que les molécules IgG1 telles que daratumumab ne sont pas métabolisées par les voies hépatiques.

L'analyse PK de population réalisée chez les patients traités par daratumumab en monothérapie comportait 189 patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale [BT] et aspartate aminotransférase [ASAT] \leq limite supérieure de la normale [LSN]) et 34 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (BT de 1,0 à 1,5 x LSN ou ASAT > LSN). Aucune différence cliniquement importante en termes d'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. Une autre analyse PK de population réalisée chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu le daratumumab dans le cadre de diverses associations comprenait 598 patients présentant une fonction hépatique normale, 83 patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 5 patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 à 3,0 x LSN) ou sévère (BT > 3,0 x LSN). Aucune différence cliniquement importante en termes d'exposition au daratumumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et ceux ayant une fonction hépatique normale.

Origine ethnique

D'après l'analyse PK de population du daratumumab en monothérapie, l'exposition au daratumumab a été similaire chez les patients caucasiens (n = 197) et chez les autres patients (n = 26). Selon une autre analyse PK de population réalisée chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu le daratumumab dans le cadre de diverses associations, l'exposition au daratumumab a également été similaire chez les patients caucasiens (n = 558) et chez les autres sujets (n = 136).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de toxicologie sont issues d'études effectuées avec le daratumumab chez des chimpanzés et d'études effectuées avec un anticorps anti-CD38 analogue chez des singes cynomolgus. Aucun test de toxicité chronique n'a été réalisé.

Carcinogénicité et mutagénicité

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du daratumumab.

Toxicologie liée aux fonctions de reproduction

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du daratumumab sur les fonctions de reproduction ou le développement.

Fertilité

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer les effets potentiels du médicament sur la fertilité masculine ou féminine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Mannitol (E421)
Polysorbate 20
Acétate de sodium trihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

24 mois

Après dilution

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de dilution exclut tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à l'abri de la lumière, suivies de 15 heures (incluant la durée de la perfusion) à température ambiante (15 °C - 25 °C) et à la lumière ambiante. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 100 mg de daratumumab. Boîte de 1 flacon.
20 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type I muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 400 mg de daratumumab. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique strict.
Préparer la solution pour perfusion en respectant les règles d'asepsie, comme suit :

- Calculer la dose (en mg), le volume total (en mL) de solution de DARZALEX requis et le nombre de flacons de DARZALEX à utiliser en fonction du poids du patient.
- Vérifier que la solution de DARZALEX est incolore à jaune. Ne pas l'utiliser si des particules opaques, un changement de couleur ou d'autres particules étrangères sont observés.
- En utilisant une technique aseptique, prélever d'une poche/un flacon de perfusion de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) en solution pour injection un volume égal au volume requis de solution de DARZALEX.
- Prélever le volume de solution de DARZALEX requis et le diluer dans le volume approprié en l'ajoutant dans la poche/le flacon de perfusion contenant le chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) en solution pour injection (voir rubrique 4.2). Les poches/flacons de perfusion utilisés doivent être constitués de polychlorure de vinyle (PVC), polypropylène (PP), polyéthylène (PE) ou polyoléfine mixte (PP + PE). Effectuer la dilution dans des conditions d'asepsie appropriées. Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- Retourner délicatement la poche/le flacon pour mélanger la solution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement les médicaments destinés à une utilisation parentérale avant administration afin de rechercher d'éventuelles particules ou un changement de couleur. Le daratumumab étant une protéine, de très petites particules protéiques translucides à blanches peuvent se former dans la solution diluée. Ne pas l'utiliser si des particules visibles opaques, un changement de couleur ou des particules étrangères sont observés.
- DARZALEX ne contenant pas de conservateur, la solution diluée doit être administrée dans un délai de 15 heures (incluant la durée de la perfusion) à température ambiante (15 °C - 25 °C) et à la lumière ambiante.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée peut être conservée avant administration jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2 °C - 8 °C), à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
- Administrer la solution diluée en perfusion intraveineuse à l'aide d'un kit de perfusion équipé d'un régulateur de débit et d'un filtre intégré, stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, en polyéthersulfone (PES) (pores de 0,22 ou 0,2 micromètre). Des kits d'administration en polyuréthane (PU), polybutadiène (PBD), PVC, PP ou PE doivent être utilisés.
- Ne pas injecter DARZALEX en concomitance avec d'autres agents dans la même ligne de perfusion intraveineuse.
- Ne pas conserver la fraction de solution pour perfusion non utilisée pour une utilisation ultérieure. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM Tunisie : 15273061H (Flacon 5ml) & 15273062H (Flacon 20ml)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 Octobre 2021

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Tableau A – liste I

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mai2023 sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament du 9 Février 2023 Excluant certaines indications non encore approuvées localement.